

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY 100687

**Patent dodatkowy
do patentu _____**

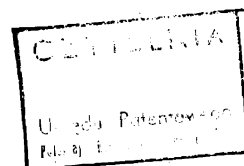
Zgłoszono: 17.02.76 (P. 197898)

Pierwszeństwo: 18.02.75
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1979

**Int. Cl².
C07D 337/12**



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Syntex (USA) Inc.,
Palo Alto (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinonów-11

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinonów-11 o ogólnym wzorze 1, w którym R' oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a R oznacza rodnik alkilowy o 1–12 atomach węgla, atom jednowartościowego metalu lub równoważną część atomu metalu wielowartościowego albo czwartorzędową grupę amoniową, w tym także racematu (dl) i izomerów (d) i (l) związków o wzorze 1, gdy R' oznacza rodnik metylowy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne.

Rodniki alkilowe R stanowią proste lub rozgałęzione rodniki o 1–12 atomach węgla, np. takie, jak rodnik metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, III rzęd. butylowy, izoamylowy, neopentylowy, izopentylowy, heksylowy, oktylowy, nonylowy, izodecylowy, 6-metylodecylowy i dodecylowy.

Związki o wzorze 1, w którym R oznacza atom lub część atomu metalu albo czwartorzędową grupę amoniową, stanowią sole wytwarzane z farmakologicznie dopuszczalnymi zasadami nieorganicznymi lub organicznymi, np. sole sodowe, potasowe, litowe, amonowe, wapniowe, magnezowe, żelazowe, cynkowe, miedziowe, manganowe, glinowe, żelazawe, manganawe itp., a zwłaszcza sole amonowe, potasowe, sodowe, wapniowe i magnezowe. Mogą to być również sole z takimi zasadami jak pierwszorzędowe, drugorzędowe i trzeciorzędowe aminy, podstawione aminy, w tym również pochodzenia naturalnego, cykliczne aminy i zasadowe wymieniacze żywiczne jonów, np. izopropylamina, trójetyloamina, dwuetyloamina, trójmetyloamina, trójpropylamina, etanoloamina, 2-dwumetyloaminoetanol, 2-dwuetyloaminoetanol, trometamina, lizyna, arginina, histydyna, kofeina, prokaina, hydrabamina, cholina, betaina, etylenodwuamina, glikozamina, metyloglikamina, teobromina, puryny, piperazyna, piperydyna, N-etylopiperydyna, żywice poliaminowe itp. Szczególnie korzystnymi organicznymi zasadami nietoksycznymi są: izopropylamina, dwuetyloamina, etanoloamina, piperydyna, trometamina, cholina i kofeina.

Nowe związki o wzorze 1, w którym R' oznacza rodnik metylowy, występują w postaci optycznych izomerów i racematów to jest mieszaniny (dl). Wynalazek obejmuje także wytwarzanie tych izomerów optycznych i ich mieszaniny.

Znane są związki o wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 oznaczają atomy wodoru lub niższe rodniki alkilowe, np. metylowe, etylowe, propylowe i izopropylowe, X oznacza atom wodoru lub chlorowca albo niższy rodnik alkilowy, a Y oznacza atom tlenu, grupę $-\text{CH}_2\text{S}-$ albo grupę o wzorze $=\text{N}-R_4$, w którym R_4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, jak również sole tych związków, w tym również kwas 11-keto-6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinylo-2-octowy.

Z opisu patentowego RFN nr 2442060 znane są związki oksepinowe o wzorze 3, w którym X oznacza grupę $=\text{C}=\text{O}$, $=\text{CHCl}$, $=\text{CH}_2$ lub $=\text{CHOR}^1$, Y oznacza rodnik alkilowy albo alkoksylowy o 1–4 atomach węgla, albo atom chlorowca, lub grupę trójsfluorometylową, n oznacza liczbę całkowitą 0, 1, 2 lub 3, Z oznacza grupę $-\text{COOR}^5$, $-\text{CH}_2\text{OR}^5$, $-\text{CONR}_2^5$ lub $-\text{CONHOR}^5$, a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i R^5 oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe o 1–4 atomach węgla.

Pewne związki oksepinowe są także znane z belgijskiego opisu patentowego nr 818055.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają właściwości przeciwzapaleniowe wyraźnie silniejsze niż najbardziej zbliżone do nich budową związki znane.

Zgodnie z wynalazkiem, sole o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że na nowy związek o ogólnym wzorze 4, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, działa się równoważną ilością farmakologicznie dopuszczalnej zasady nieorganicznej lub organicznej i wytworzoną sól o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w inną, zaś estry o wzorze 1, to jest związki o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1–12 atomach węgla, wytwarza się przez estryfikację związków o wzorze 4, w którym R' ma wyżej podane znaczenie. Przykładami farmakologicznie dopuszczalnych zasad są: wodorotlenek sodowy, potasowy, litowy, amonowy, wapniowy, magnezowy, żelazawy, manganawy, glinowy, żelazowy i manganowy, izopropylamina, trójsmetyloamina, dwusmetyloamina, trójsmetyloamina, trójspropylamina, etanoloamina, 2-dwusmetyloaminoetanol, 2-dwusmetyloaminoetanol, trometamina, lizyna, arginina, histydyna, kofeina, prokaina, hydrabamina, cholina, betaina, etylenodwuamina, glikozamina, metyloglikamina, teobromina, puryny, piperazyna, piperydyna, N-etylopiperydyna, żywice poliaminowe itp. Reakcję prowadzi się w wodzie, ewentualnie z dodatkiem mieszającego się z wodą organicznego rozpuszczalnika, takiego jak metanol, etanol, izopropanol, butanol, aceton, dioksan lub czterowodorofuran. Stosunek molowy kwasów do zasady dobiera się tak, aby uzyskać żadaną sól. Na przykład, przy wytwarzaniu obojętnych soli wapniowych lub magnezowych na 1 mol kwasu stosuje się co najmniej 0,5 mola zasady, a przy wytwarzaniu obojętnych soli glinowych na 1 mol kwasu stosuje się co najmniej 1/3 mola zasady.

Sole wapniowe i magnezowe tych kwasów korzystnie wytwarza się działając na sól sodową lub potasową tych kwasów co najmniej 1/2 równoważnika molowego chlorku wapnia lub chlorku magnezu w roztworze wodnym, ewentualnie z dodatkiem organicznego rozpuszczalnika mieszającego się z wodą, w temperaturze około 20–100°C. Sole glinowe związków o wzorze 1 wytwarza się działając na te związki co najmniej 1–3 molowego równoważnika alkoksylowego, np. trójsmetyloaminy lub trójspropylaminy, w rozpuszczalniku węglowodorowym, takim jak benzen, ksylen, cykloheksan itp. w temperaturze 20–115°C. W podobny sposób można wytwarzać sole nieorganicznych zasad nie rozpuszczających się dostatecznie dobrze do zapewnienia łatwej reakcji.

Wytworzone sole wyosobnia się zwykłymi sposobami, np. odparowując mieszaninę reakcyjną do sucha, po czym produkt można oczyszczać dalej znanymi sposobami.

Reakcję estryfikacji związków o wzorze 4 prowadzi się w obecności mocnego kwasu, takiego jak trójsfluorek baru, kwas solny, kwas siarkowy lub kwas p-toluenosulfonowy. Jeżeli użyty alkohol jest ciekły w temperaturze reakcji, to może on służyć jako rozpuszczalnik. Ewentualnie można prowadzić reakcję w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w którym oba składniki reakcji są rozpuszczalne, np. w rozpuszczalniku węglowodorowym, takim jak heksan, izooktan, dekan, cykloheksan, benzen, toluen, ksylen, w chlorowcowanym węglowodorze, takim jak chlorek metylenu, chloroform lub dwuchloroetan, albo w rozpuszczalniku eterowym, np. w eterze dwubutylowym, w eterze dwusmetylowym, w dioksanie lub w czterowodorofuranie. Jeżeli użyty alkohol jest ciałem stałym, wówczas reakcję prowadzi się korzystnie w niewodnym ciekłym, obojętnym rozpuszczalniku organicznym, w temperaturze od około 0°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, korzystnie stosując chlorek metylenu w temperaturze 15–35°C. Produkt wyosobnia się znanymi sposobami, np. rozcieńczając mieszaninę wodą i ekstrahując obojętnym rozpuszczalnikiem organicznym nie mieszającym się z wodą, takim jak eter dwusmetylowy, benzen, chlorek metylenu itp. a następnie odparowując przemyte wodą wyciągi pod zmniejszonym ciśnieniem.

Korzystnie wytwarza się estry z alkoholami takimi jak metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol, butanol-2, alkohol izoamylowy, pentylowy, 2-pentylowy, izopentylowy, heksylowy, 2-heksylowy, izohexylowy, heptylowy, 2-heptylowy, izoheptylowy, oktylowy, 2-oktylowy, izooktylowy, nonylowy, 2-nonylowy, izononylowy, decylowy, 2-decylowy, izodecylowy, undecylowy, dodecylowy itp.

Związki wyjściowe o wzorze 4, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, są związkami nowymi i wytwarza się je drogą wielostadiowego procesu, którego przebieg przedstawia schemat 1.

Nitrotereftalan dwuizopropylu o wzorze 6 wytwarza się przez estryfikację kwasu nitrotereftalowego o wzorze 5 izopropanolem w obecności chlorowodoru w temperaturze od około 25°C do temperatury wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną w ciągu około 48–200 godzin, przy czym izopropanol służy równocześnie za rozpuszczalnik. Zwykle korzystnie prowadzi się reakcję w ciągu 48–96 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Nitrotereftalan dwuizopropylu traktuje się następnie benzylomerkaptanem i wodorkiem sodowym w obecności odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego, np. dwumetyloformamidu, sulfotlenku dwumetylu itp. w temperaturze od około –40°C do około 50°C, korzystnie od –35°C do około 20°C, w ciągu 1–10 godzin, zwłaszcza 2–3 godzin, otrzymując benzylotiotereftalan dwuizopropylu o wzorze 7, który poddaje się hydrolizie, otrzymując kwas benzylotiotereftalowy o wzorze 8. Hydrolizę prowadzi się działając zasadą, np. wodorotlenkiem potasowym lub sodowym w obecności wody i organicznego rozpuszczalnika, np. metanolu, etanolu lub propanolu, w temperaturze od około 40°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 1–12 godzin. Korzystnie stosuje się wodorotlenek potasowy w roztworze wodnometanolowym, w temperaturze wrzenia mieszaniny. Otrzymany kwas benzylotiotereftalowy przeprowadza się w chlorek tego kwasu o wzorze 9, działając chlorkiem tionylu w temperaturze od około 25°C do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 1–6 godzin, korzystnie w temperaturze wrzenia.

Chlorek kwasu benzylotiotereftalowego poddaje się procesowi cyklizacji, otrzymując chlorek 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinono-11-karbonylu-3 o wzorze 10. Cyklizację tę prowadzi się działając nitrometanem i chlorkiem glinowym w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego np. chlorku metylenu, dwusiarczku węgla lub o-dwuchlorobenzenu, w temperaturze 15–35°C, w ciągu 0,5–24 godzin, korzystnie w temperaturze 20–25°C w ciągu 4–12 godzin, w środowisku chlorku metylenu.

Związek o wzorze 10 przeprowadza się w 3-dwuaZOAcetylo-6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11 o wzorze 11, działając dwuazometanem w organicznym rozpuszczalniku, np. w chlorku metylenu, eterze lub czterochlorku węgla, albo w mieszaninie tych rozpuszczalników, w temperaturze od około –20°C do około 10°C, w ciągu 0,25–12 godzin, a korzystnie w temperaturze –5°C do 5°C w ciągu 15–60 minut.

Związek o wzorze 11 przeprowadza się w eter metylowy kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinono-11-octowego-3 o wzorze 12 przez mieszanie z metanolem w temperaturze od około 50°C do temperatury wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną, dodając porcjami sól srebra, np. benzoesan srebra, rozpuszczony lub zmieszany w rozpuszczalniku, np. w metanolu lub trójetyloaminie.

Przez hydrolizę estru o wzorze 12 otrzymuje się kwas 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinono-11-ylo-3-octowy o wzorze 13. Hydrolizę prowadzi się za pomocą zasady, np. wodorotlenku potasowego lub sodowego albo węglanu sodowego w obecności wody i organicznego rozpuszczalnika, takiego jak metanol, etanol, propanol itp., w temperaturze około 0°C–70°C, w ciągu 1–24 godzin. Korzystnie stosuje się wodnometanolowy roztwór wodorotlenku potasowego w temperaturze 20–30°C. W podobny sposób hydrolizuje się inne estry o wzorach analogicznych do wzoru 9. Temperatura procesu zależy od rodzaju estru i wynosi od 0°C do temperatury wrzenia mieszaniny.

Jeżeli chlorek 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinono-11-karbonylu-3 o wzorze 10 poddaje się reakcji i nie z dwuazometanem, lecz z dwuazoetanem, w rozpuszczalniku takim jak eter, chlorek metylenu, czterochlorek węgla itp., w temperaturze od około –30°C do około –10°C, to otrzymuje się 3--/a-dwuazopropionylo/-6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11 o wzorze 14. Korzystnie stosuje się roztwór eterowy dwuazoetanu w temperaturze od około –25°C do około –20°C.

Związek o wzorze 14 poddaje się przegrupowaniu otrzymując ester benzylowy kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3/-propionowego o wzorze 15. Reakcję tę prowadzi się działając alkoholem o wysokiej temperaturze wrzenia, np. alkoholem benzylowym, w obecności organicznej aminy, np. kolidyny, chinoliny lub dwuetyloaniliny, w temperaturze od około 160 do około 190°C, w ciągu około 1–60 minut, korzystnie w temperaturze 170–175°C w ciągu 2–30 minut.

W celu otrzymania wolnego kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3/-propionowego o wzorze 17 w stanie czystym, związek o wzorze 15 najpierw poddaje się zasadowej hydrolizie, jak to opisano wyżej, a następnie działa się dwucykloheksyloaminą, otrzymując ester dwucykloheksyloamoniowy kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3/-propionowego o wzorze 16. Ester ten przeprowadza się w kwas o wzorze 17 działając kwaśną solą lub mocnym kwasem, np. wodorosiarczanem sodowym, kwasem solnym lub kwasem siarkowym, w organicznym rozpuszczalniku, takim jak chlorek metylenu, eter, benzen itp. w temperaturze od około 0°C do około 50°C, w ciągu około 1–60 minut, korzystnie w temperaturze 20–25°C w ciągu 1–3 minut.

Związki o wzorze 4, w którym R' oznacza rodnik metylowy, można wytwarzać ze związków o wzorze 4, w którym R' oznacza atom wodoru. Przebieg tego procesu przedstawia schemat 2, przy czym we wzorach występujących w tym schemacie R ma wyżej podane znaczenie, a korzystnie oznacza rodnik metylowy. Związek

o wzorze 18 traktuje się wodorkiem metalu alkalicznego, amidkiem lub dwualkilamidkiem metalu alkalicznego, itp. np. wodorkiem sodowym, dwuizopropylamidkiem litu lub dwumetyloamidkiem sodu, w obecności polarnego rozpuszczalnika nieprotonowego, np. N,N-dwumetyloacetamidu, dwumetyloformamidu, sześciometylotrójamidu kwasu fosforowego, sulfotlenku dwumetylu itp., w temperaturze około 10–60°C, a następnie traktuje się halogenkiem metylu, np. jodkiem metylu lub siarczanem dwumetylu, w temperaturze od około –15°C do około 60°C, w ciągu około 5–60 minut. Otrzymany związek o wzorze 19 poddaje się następnie hydrolizie, otrzymując kwas o wzorze 17, to jest kwas o wzorze 4, w którym R' oznacza rodnik metylowy.

Mieszaniny izomerów kwasu o wzorze 4, w którym R' oznacza rodnik metylowy, rozdziela się na poszczególne izomery znanymi sposobami, jak to opisano niżej w przykładzie IV.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne jako środki przeciwzapalne, inhibitory skupienia się płytek krwi, środki fibrynolityczne i rozluźniające mięśnie gładkie, toteż mogą być stosowane w farmakologii do tych celów jako środki zapobiegawcze i lecznicze. Wywierają one działanie przeciwzapalne, znieczulające i przeciwgorączkowe i mogą być użyteczne przy zwalczaniu stanów zapalnych w szkieletowym układzie mięśniowym, stawach szkieletowych i innych tkankach, np. przy leczeniu schorzeń takich, jak gościec, wstrząśnienie, rozerwanie, artretyzm, złamania kości, stany pourazowe i dna. W przypadkach, w których schorzenia te obejmują również stany bólowe i gorączkowe połączone z zapaleniem, związki te przynoszą ulgę nie tylko w tych stanach, ale i przeciwdziałają zapaleniu.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku poddaje się w postaci odpowiednich preparatów farmaceutycznych w dowolny, znany sposób, w jaki stosuje się znane środki przeciwko zapaleniom, środki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Można więc stosować np. podawanie doustne, pozajelitowe lub miejscowe i preparaty te mogą być stałe, półstałe lub ciekłe, np. w postaci tabletek, czopków, pigułek, kapsułek, proszków, cieczy, zawiesin, kremów, płynów do przemywania, maści itp. Korzystnie stosuje się je w postaci jednostkowych dawek umożliwiających dokładne dozowanie. Preparaty te oprócz substancji czynnej wytwarzanej sposobem według wynalazku zawierają zwykłe nośniki lub rozcieńczalniki farmakologiczne, a poza tym mogą zawierać inne dodatki stosowane w środkach leczniczych.

Korzystnie preparaty te podaje się doustnie, przy czym dawka dzienna zależy od nasilenia schorzenia, ale zwykle wynosi 0,05–10 mg związku wytworzonego sposobem według wynalazku na 1 kg masy ciała, zaś przeważnie 0,25–3 mg/kg. Preparaty do podawania doustnego wytwarza się stosując znane rozcieńczalniki i dodatki takie jak mannit, laktoza, skrobia, stearynian magnezu, sacharyna, talk, celuloza, glikoza, sacharoza, węglan magnezu itp. Preparaty te mają postać roztworów, zawiesin, tabletek, kapsułek, proszków lub środków o opóźnionym działaniu.

Związki o wzorze 1 w postaci estrów lub farmakologicznie dopuszczalnych soli działają również rozluźniająco na gładkie mięśnie macicy, toteż są użyteczne przy utrzymywaniu ciąży ciężarnych ssaków aż do chwili, która z medycznego punktu widzenia jest korzystna dla matki i/albo płodu. Oczywiście jednak, w pewnych okolicznościach, np. gdy poród już się rozpoczął, to jest matka odczuwa skurcze macicy, podawanie tych związków może nie spowodować utrzymania stanu ciąży w ciągu dłuższego okresu czasu. W takich przypadkach ciąża będzie najprawdopodobniej nieco tylko „przedłużona”, co może być korzystne dla matki i/albo płodu.

Związki te stosuje się zwłaszcza jako środki opóźniające rozpoczęcie porodu. Określenie to obejmuje opóźnienie rozpoczęcia porodu przez podanie tych związków w jakimkolwiek czasie przed rozpoczęciem się skurczów mięśni macicy, a więc obejmuje zapobieganie poronieniu we wczesnym okresie ciąży, to jest zanim płód stanie się zdolnym do życia, jak również opóźnienia przedwczesnego porodu, to jest w późniejszym okresie ciąży, gdy płód jest już zdolny do życia. W obu przypadkach związki te stanowią środki zapobiegawcze, a nadają się zwłaszcza dla kobiet, które miały już samorzutne poronienie lub porody przedwczesne. Podawanie tych związków jest wskazane również wtedy, gdy są kliniczne objawy, że ciąża może zakończyć się przedwcześnie.

W odniesieniu do zwierząt związki te mogą być wykorzystywane w celu synchronizowania porodów w grupie zwierząt lub w celu opóźnienia porodu tak, aby mógł on się odbyć w bardziej dogodnym czasie i/albo miejscu.

Określenie „opóźnienie porodu” obejmuje również opóźnienia spowodowane podawaniem związków wytworzonych sposobem według wynalazku jest po wystąpieniu skurczów macicy. Związki te mogą powodować zmniejszenie nasilenia i/lub czasu trwania skurczów (opóźnienie aktu porodu) albo całkowite ustanie skurczów. W obu przypadkach następuje przedłużenie okresu ciąży, aczkolwiek zależnie od okoliczności efekt może być mniejszy lub większy. Związki te mogą więc być stosowane w celu zapobiegania samorzutnemu poronieniu, ułatwienia porodu i uczynienia go mniej bolesnym dla matki albo w celu przesunięcia porodu w czasie i/albo miejscu. Oczywiście, przy podawaniu tych związków należy kierować się wskazaniem lekarzy tak, aby osiągnąć największą korzyść dla matki i płodu, a nie spowodować zabicia płodu w macicy. Związki te podaje się ciężar-

nym ssakom znanymi sposobami, przy czym można je podawać same lub z innymi substancjami, takimi jak znane nośniki i dodatki. Związki te lub preparaty można podawać doustnie lub pozajelitowo, w postaci stałej, półciekłej lub ciekłej, np. w postaci tabletek do stosowania doustnego, tabletek, czopków i pigułek umieszczanych w pochwie lub macicy, albo w postaci roztworów lub zawiesin. Jako nośniki stałe stosuje się znane nośniki, takie jak mannit, laktoza, skrobia stearynian magnezu, sacharyna, talk, celuloza, glikoza, sacharoza, węglan magnezu itp. Czopki można wytwarzać stosując jako nośnik glikole polialkilenowe, np. glikol polipropylenowy. Ciekłe preparaty wytwarza się stosując takie nośniki jak np. woda, solanka, uwodniona dekstroza, gliceryna i etanol. W razie potrzeby można stosować dodatek substancji zwilżających, emulgatorów, substancji buforowych, np. cetonu sodu, monolaurynianu sorbitu, oleinianu trójetanolaminy itp. Preparaty te wytwarza się znanymi sposobami. Dzienna dawka substancji czynnej wynosi około 5–250 mg na 1 kg masy ciała, ewentualnie podzielony na 3–4 dawki. Wielkość dawki zależy oczywiście od względnej aktywności związku.

Wynalazek zilustrowano w przykładach, w których, o ile nie zaznaczono inaczej, reakcje prowadzi się w temperaturze pokojowej (20–30°).

Przykład I. 250 mg kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]- tiepinon-11-ylo-3/-octowego rozpuszcza się w 30 ml alkoholu izoamylowego i roztwór nasycza chlorowodorem w ciągu 90 minut, po czym oddestylowuje nadmiar alkoholu pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość oczyszcza metodą preparatywnej chromatografii cienkowsarstwowej na żelu krzemionkowym, elując octanem etylu z heksanem (1:9). Otrzymuje się 171 g estru izoamylowego kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]- tiepinon-11-ylo-3/-octowego, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorku metylenu z heksanem topnieje w temperaturze 91–92°C.

Przykład II. 150 g kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]- tiepinon-11-ylo-3/-propionowego rozpuszcza się w 5 ml metanolu i roztwór nasycza chlorowodorem. Po upływie 24 godzin nadmiar alkoholu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość oczyszcza chromatografując na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent octan etylu z heksanem (1:8). Otrzymuje się 120 mg estru metylowego kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]- tiepinon-11-ylo-3/-propionowego o konsystencji oleistej, UV:

λ dioksan maks 250, 350 milimikronów (ϵ 21, 200, 2950);

IR: λ CHCl₃ maks 1740, 1645, 1600 cm⁻¹; NMR δ CDCl₃ TMS 1,48 (3H,d).

Przykład III. 300 mg kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]- tiepinon-11-ylo-3/-propionowego rozpuszcza się w 5 ml alkoholu izoamylowego i roztwór nasycza chloroformem. Po upływie 24 godzin oddestylowuje się nadmiar alkoholu pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość oczyszcza chromatografując na tlenku glinowym. Otrzymuje się 350 mg estru izoamylowego kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]- tiepinon-11-ylo-3/-propionowego o konsystencji oleistej.

UV: λ CH₃OH maks 245, 350 milimikronów (ϵ 19, 700, 2240),

IR: λ CHCl₃ maks 1730, 1650, 1600 cm⁻¹, NMR: δ DCl₃ TMS 0,80

(6H, d), 1,45 (6H,d + m), 3,70 (2H, m), 4,0 (2H,s), 7,0–7,6 (6H,m), 8,1 ppm (1H, dd).

Przykład IV. 300 mg kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]- tiepinono-11-octowego-3 w 5 ml metanolu uciera się z 1n metanolem roztworem wodorotlenku potasowego, aż do wystąpienia słabego zabarwienia pomarańczowego. Produkt ten odbarwia się dodając 3 mg stałego kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]- tiepinono-11-octowego-3, po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w 2 ml metanolu i wytrąca produkt eterem. Otrzymuje się 355 mg surowej soli potasowej kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]- tiepinono-11-octowego-3, która po przekrystalizowaniu z izopropanolu topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 206–208°C.

Przykład V. 150 mg kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]- tiepinon-11-ylo-3/-propionowego w 1 ml metanolu miareczkuje się 1n metanolem roztworem wodorotlenku potasowego, aż do wystąpienia słabego zabarwienia pomarańczowego. Produkt ten odbarwia się dodając małą ilość stałego kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]- tiepinon-11-ylo-3/-propionowego, po czym odparowuje się rozpuszczalnik i dodaje 5 ml toluenu. Otrzymany roztwór toluenowy odparowuje się do sucha i otrzymany produkt suszy w temperaturze 100°C pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 150 mg soli potasowej kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]- tiepinon-11-ylo-3/-propionowego, która zaczyna mięknąć w temperaturze 120°C, a jej temperatura topnienia wynosi 145–155°C. Stały produkt wystawiony na działanie wilgoci topnieje i zestala się ponownie, przy czym otrzymuje się 175 mg dwusodowej soli potasowej kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]- tiepinon-11-ylo-3/-propionowego o temperaturze topnienia 88–90°C.

Przykład VI. 300 mg kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinono-11-octowego-3 rozpuszcza się w nadmiarze 1n wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i do otrzymanego roztworu dodaje 0,3 g chlorku amonowego jako substancji buforowej, po czym roztwór wlewa się do roztworu 200 mg węgla wapniowego w 1n wodnym roztworze kwasu solnego. Otrzymany osad odsąca się, przemywa kolejno wodą, dwumetoksyetanem i eterem, otrzymując 180 mg soli wapniowej kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3-octowego, która mięknie w temperaturze powyżej 250°C i topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 220–225°C.

Przykład VII. 175 g kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3/-propionowego w 5 ml metanolu miareczkuje się 1n roztworem metanolem wodorotlenku potasowego, aż do wystąpienia słabego zabarwienia pomarańczowego, które zanika po dodaniu 3 mg stałego kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3/-propionowego i otrzymuje się roztwór zawierający sól potasową kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3/-propionowego. Do tego roztworu dodaje się roztwór 40 mg węgla wapniowego w możliwie małej ilości 1n kwasu solnego, zawierający 100 mg stałego chlorku amonowego i 5 ml wody. Otrzymany osad odsąca się, przemywa wodą i suszy w pokojowej temperaturze, otrzymując 160 mg soli wapniowej kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3/-propionowego, która mięknie w temperaturze 150°C i topnieje w temperaturze 160–165°C.

Przykład VIII. 200 mg kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinono-11-octowego-3 w 1 ml metanolu miareczkuje się 1n metanolem wodorotlenku potasowego aż do wystąpienia słabego zabarwienia pomarańczowego, po czym roztwór odbarwia się dodając małą ilość stałego kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinono-11-octowego-3. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszcza się w 5 ml wody i otrzymany roztwór soli potasowej kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinono-11-octowego-3 dodaje do roztworu 150 mg trójwodoru azotanu miedziowego w 5 ml wody, odsąca, wytworzony osad, przemywa go wodą i suszy w powietrzu, otrzymując 200 mg soli miedziowej kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-octowego. Sól ta spieka się w temperaturze 139–140°C i topnieje w temperaturze 155–160°C.

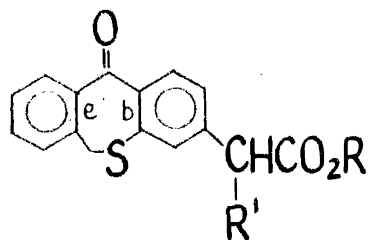
Przykład IX. 200 mg kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3/-propionowego w 1 ml metanolu miareczkuje się 1n metanolem wodorotlenku potasowego, aż do wystąpienia słabego zabarwienia pomarańczowego, po czym roztwór odbarwia się dodając małą ilość stałego kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorobenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3/-propionowego. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik i pozostałość rozpuszcza w 5 ml wody, otrzymując wodny roztwór soli potasowej kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorobenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3/-propionowego. Roztwór ten dodaje się do roztworu 150 mg trójwodoru azotanu miedziowego w 5 ml wody, odsąca wydzielony osad, przemywa go wodą i suszy, otrzymując 200 mg soli miedziowej kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3/-propionowego, która spieka się w temperaturze 140°C i topnieje w temperaturze 160–165°C.

Przykład X. 200 mg kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinono-11-octowego-3 w 15 ml gorącego benzenu traktuje się 60 mg izopropylaminy, pozostawia do ochłodzenia w temperaturze pokojowej, odsąca wydzielony osad, przemywa go eterem i suszy, otrzymując 217 mg soli izopropylaminowej kwasu 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3-octowego, która topnieje w temperaturze 147–148°C.

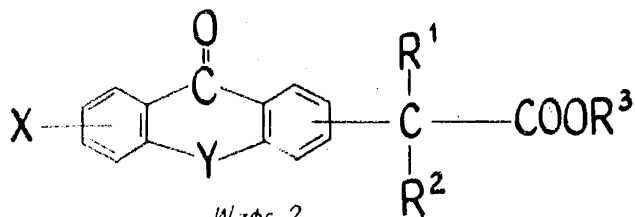
Przykład XI. 193 mg kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorobenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3/-propionowego w 10 ml benzenu traktuje się 60 mg piperydiny i pozostawia na okres 1 godziny, po czym odsąca wytworzony osad, przemywa go eterem i suszy w powietrzu, otrzymując 183 mg soli piperydyniowej kwasu dl-2-/6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinon-11-ylo-3/-propionowego, którego próbka przekrystalizowana z benzenu topnieje w temperaturze 140–141°C.

Zastrzeżenie patentowe

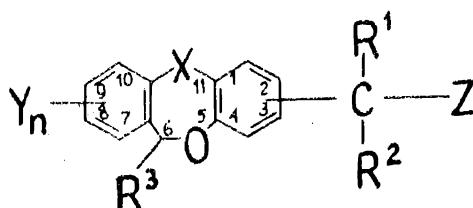
Sposób wytwarzania nowych 6,11-dwuwodorodwubenzo[b,e]-tiepinonów-11 o ogólnym wzorze 1, w którym R' oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy, a R oznacza alkilowy rodnik o 1–12 atomach węgla, atom jednowartościowego metalu lub równoważną część atomu metalu wielowartościowego albo czwartorzędową grupę amoniową, w tym również racematu oraz izomerów (d) i (l) związków o wzorze 1, gdy R' oznacza rodnik metylowy, z n a m i e n n y t y m, że nowy związek o ogólnym wzorze 4, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, estryfikuje się alkanolem o 1–12 atomach węgla lub na związek ten działa się równoważną ilością farmakologicznie dopuszczalnej zasady nieorganicznej lub organicznej i wytworzoną sól o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w inną.



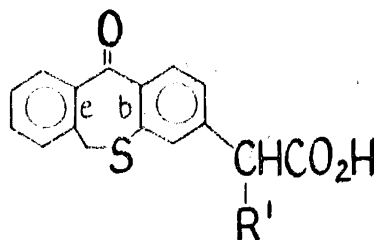
Wzór 1



Wzór 2

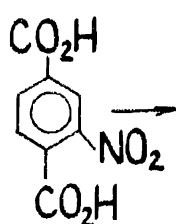


Wzór 3

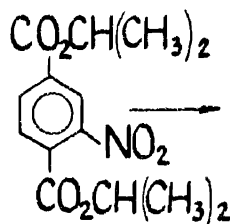


Wzór 4

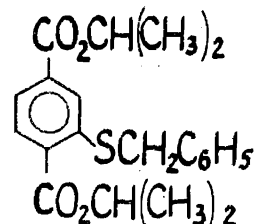
Schemat 1



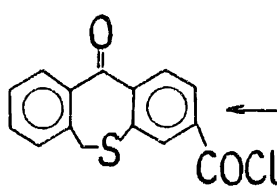
Wzór 5



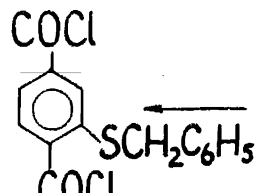
Wzór 6



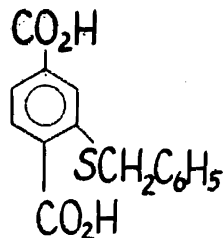
Wzór 7



Wzór 10

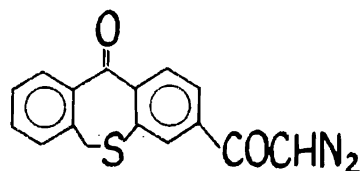


Wzór 9

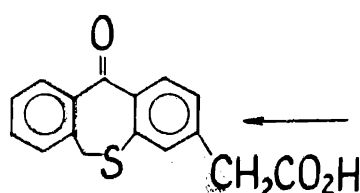


Wzór 8

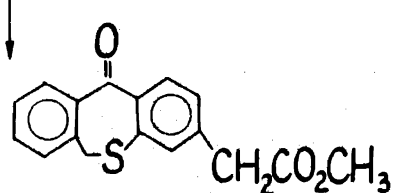
związek o wzorze 14



Wzór 11



Wzór 13

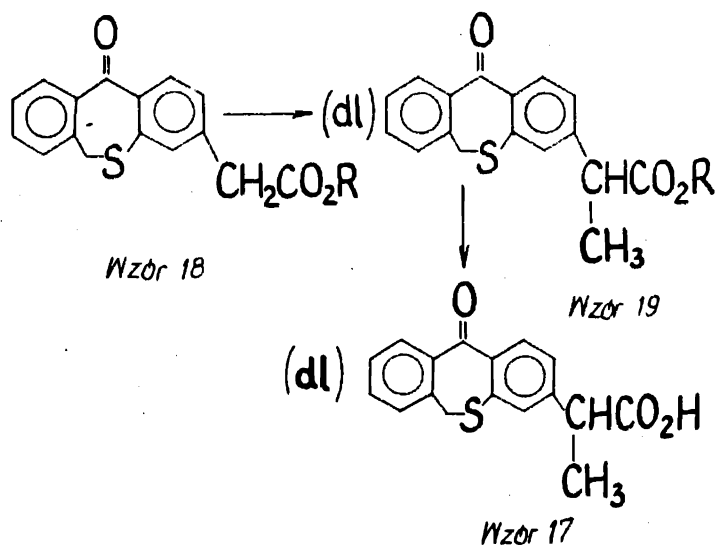
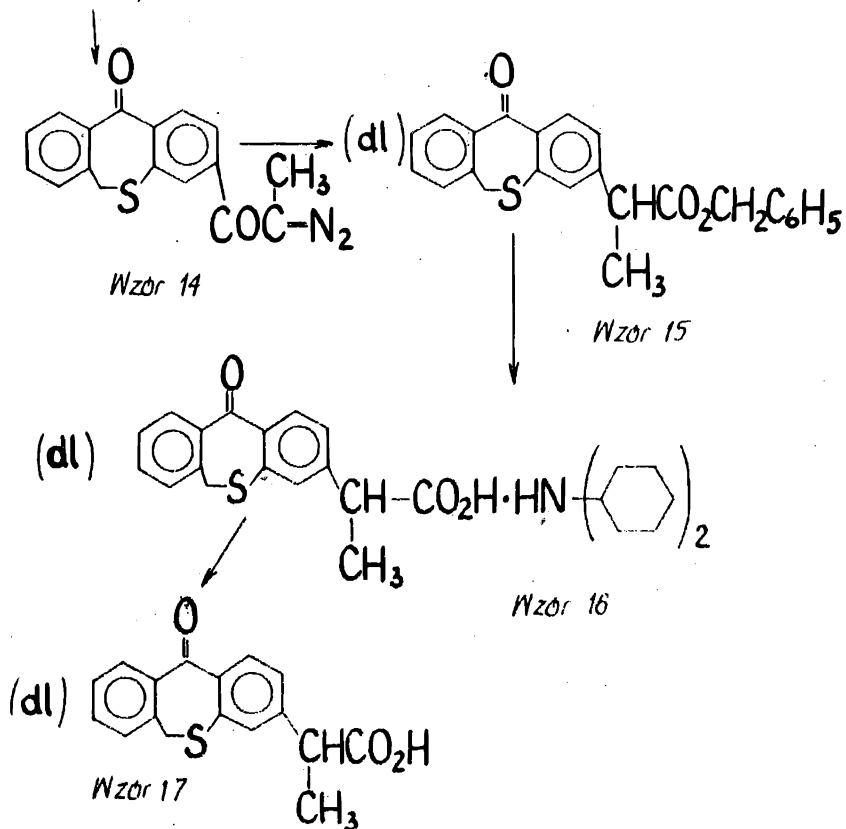


Wzór 12

100687

cd. Schematu 1

ze związku o wzorze 10



Schemat 2